

Réseau PIC, Strasbourg 2014

L'imagerie TEP pour mieux comprendre le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et ses traitements

Pr. Luc ZIMMER



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Centre de Recherche
Neurosciences Lyon

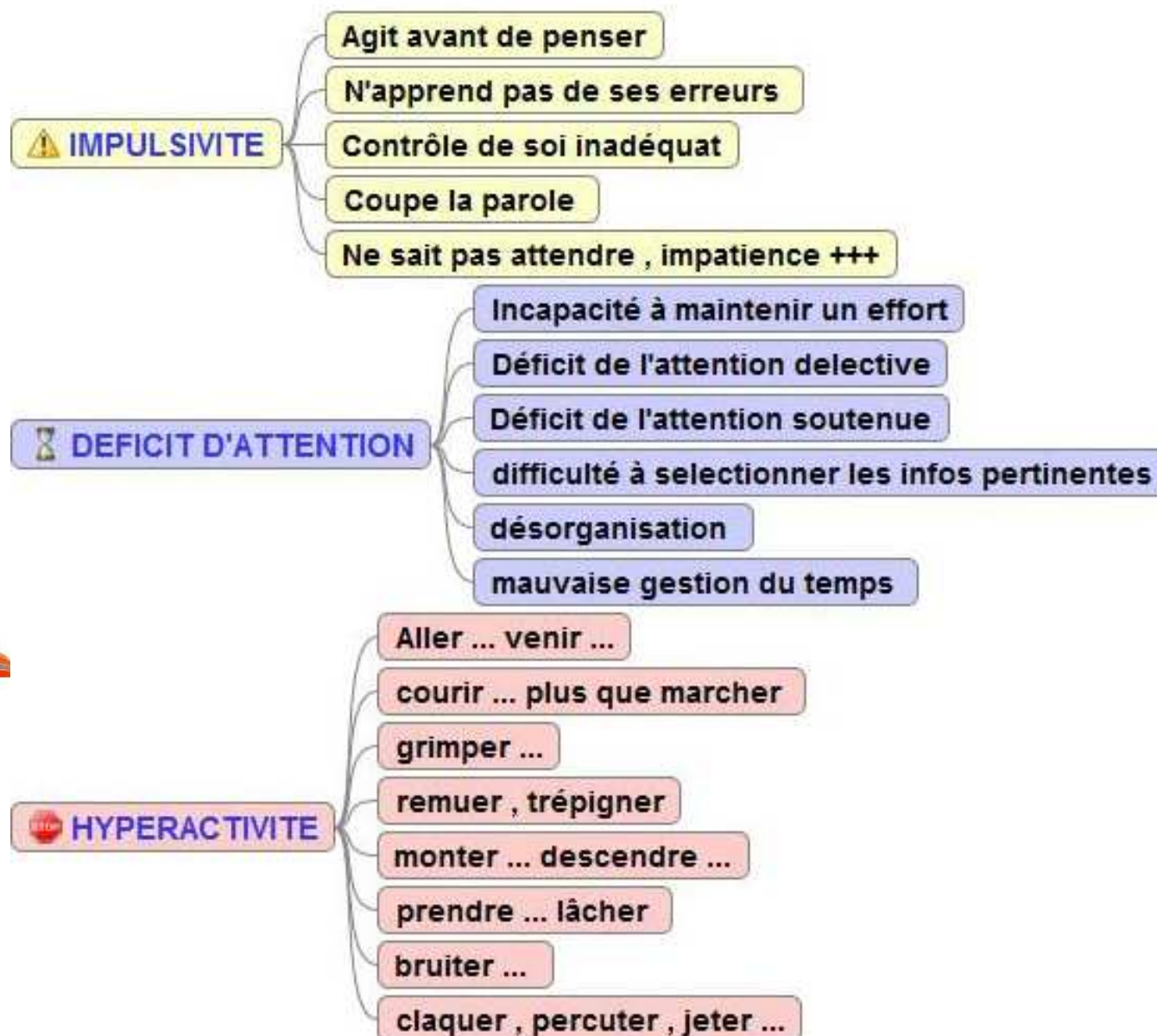


Hôpitaux de Lyon

Conférences / Expertises / Collaborations scientifiques

Lundbeck, Pierre Fabre, UCB Pharma, Advanced Accelerator Applications, Biocodex, Pierre Fabre, Neurolix, Guerbet, Bioscan, Molecular NeuroImaging, Novartis, Otsuka, Shire

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)



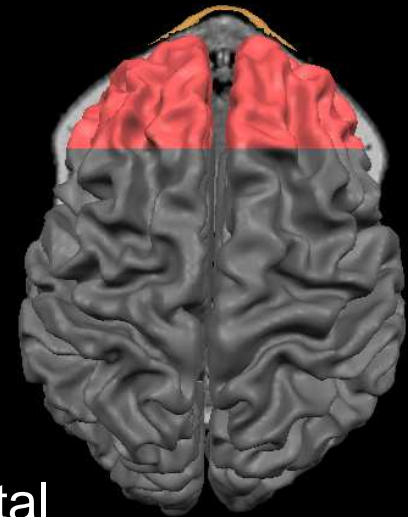
Quels circuits cérébraux pour le TDAH ?

Symptômes d'inattention

Attention sélective → cortex cingulaire antérieur dorsal

Attention et cognition → cortex préfrontal dorsolatéral

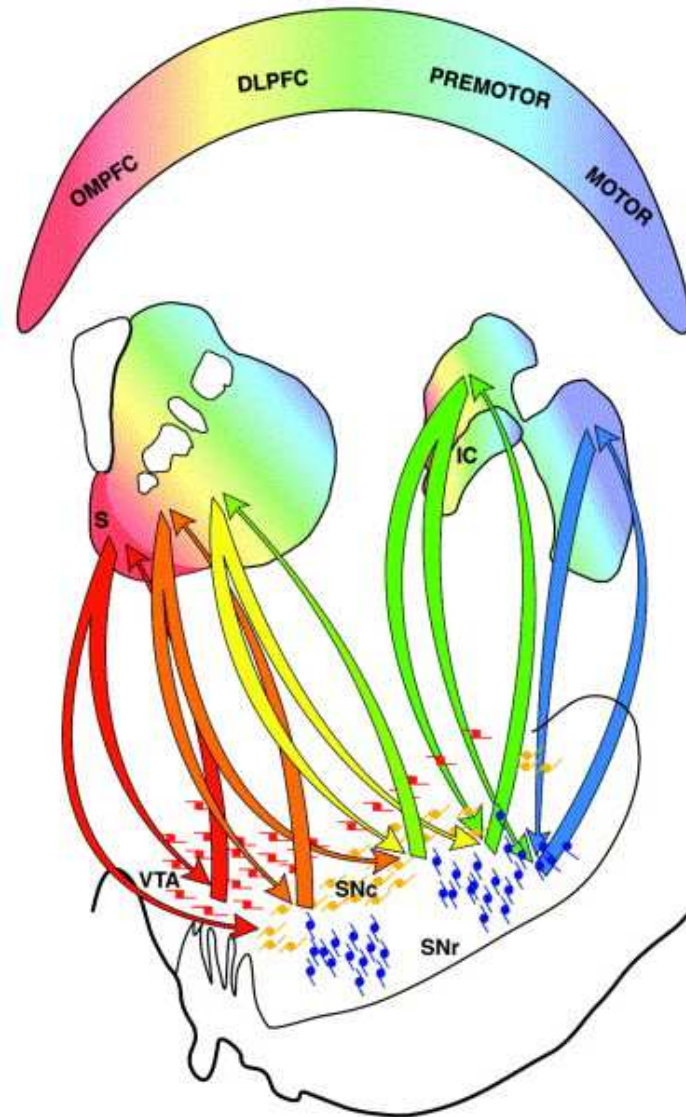
cortex préfrontal



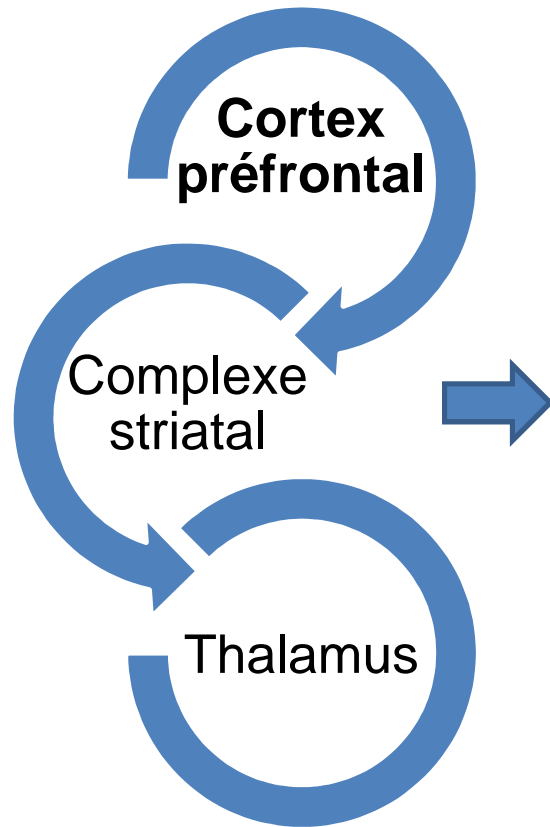
Symptômes d'hyperactivité → cortex moteur préfrontal

Symptômes d'impulsivité → cortex orbitofrontal

Boucles cortico-striato-thalamo-corticales



Boucles cortico-striato-thalamo-corticales



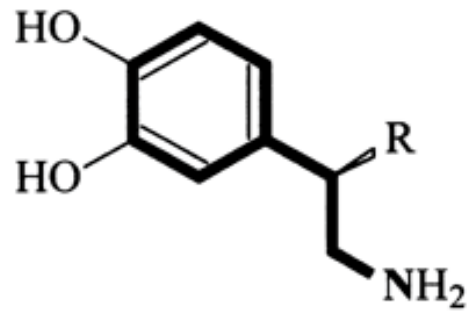
Inhibition corticale
insuffisante

Signaux NA et DA
faibles

**Libération
désynchronisée
de dopamine**
(motivation/impulsion)

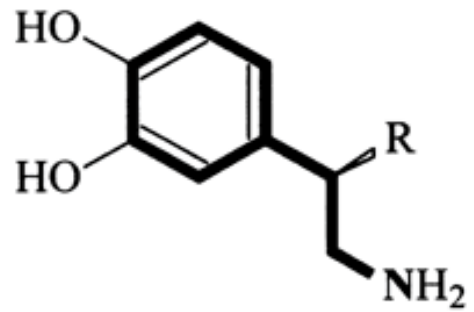
Systeme d'éveil
déficient avec
décharges toniques
de NA et DA basses

Filtrage thalamique
défectueux

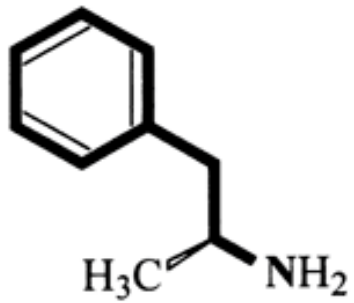


Dopamine (R = H)

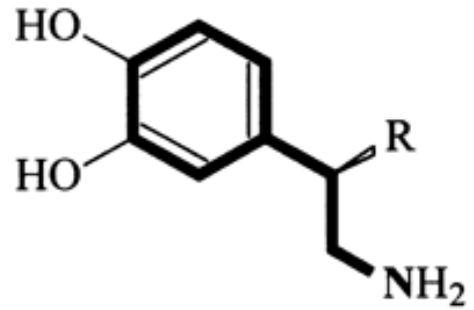
Noradrénaline (R = OH)



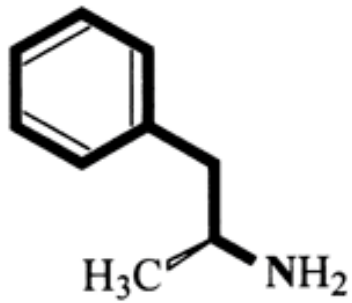
Dopamine (R = H)
Noradrénaline (R = OH)



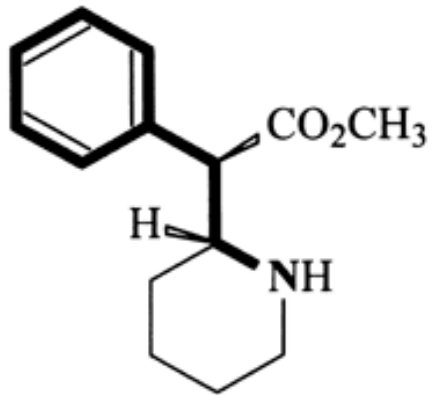
Amphétamine



Dopamine (R = H)
Noradrénaline (R = OH)



Amphétamine



Methylphénidate
(noyau pipéridine)

Rapide histoire du méthylphénidate (MPH)

1937 Benzédrine

(Bradley, Am J Psychiatry 1937)



1944 Synthèse du MPH

(Pannizon, Helvetica Chimica Acta 1944)

207. La preparazione di piridili- e piperidil-arilacetoni-trilli e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte I*)
di Leonzio Pannizon.
(17.8.44)

Introduzione e parte teorica.

Nel corso degli ultimi decenni la ricerca chimico-sintetica ha portato alla scoperta di molte sostanze che sono state introdotte con successo nella terapia. Mentre dapprima si sintetizzarono composti di alto valore terapeutico appartenenti prettamente alla serie aromatica, come l'Aspirina, la Novocaina o la Geranamina, oppure alla serie eterociclica, come la Corartina, la Plasmochina o la Peronalin, negli ultimi anni le sintesi chimiche si direziona anche verso composti a carattere misto aromatico-eterociclico e portò alla introduzione nel commercio di sostanze interessanti non soltanto per la loro azione fisiologica ma anche per la loro indicazione, come la Dolantina, il Triazol o la Pirina.

Nell'intento di approfondire lo studio di queste sostanze a carattere aromatico-eterociclico, si andò alla ricerca di una reazione che potesse servire come base di partenza per la preparazione di sostanze potenzialmente diversi gruppi interessanti dal punto di vista fisiologico. Una tale reazione la trovammo infine nella condensazione di un nitrile arilalifatico con una piperidina; il gruppo nitrilico offrendo già di per sé molte possibilità di trasformazione.

In questa prima parte comunichiamo la preparazione dei nitrili usati, la loro trasformazione in amidi ed esteri, e la riduzione del gruppo piridinico a quello piperidinico.

Come nitrili aromatici di partenza riportiamo qui il fenil-acetonitrile, l'acetil-etil-acetonitrile e il nitrile (1)-acetoni-trilli. Questi nitrili vennero condensati col 2, o col 4-etilpiperidina in soluzione toluenica in presenza di ammidio di sodio e fornirono l'acetil-piridil-(2)-acetoni-trilli (Ia), l'acetil-etil-piridil-(2)-acetoni-trilli (Ib), l'acetil-(1)-etil-piridil-(2)-acetoni-trilli (Ic) e l'acetil-piridil-(2)-acetoni-trilli (Id), dalle seguenti:



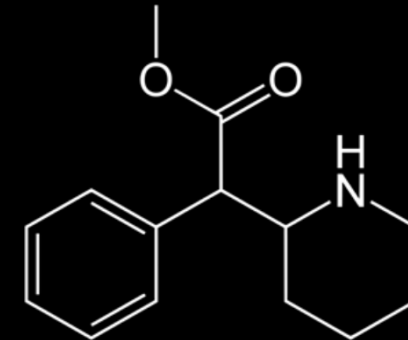
Al nitrile (Ib) si giunse anche per azione del bromato d'etile sul composto (Ia), in presenza d'ammidio di sodio.

1977 1^{ère} cohorte TDAH & MPH

(Barkley et al, J Abnorm Child Psychol 1977)

1997 AMM en France TDAH & MPH

2004-2010 MPH LP en France

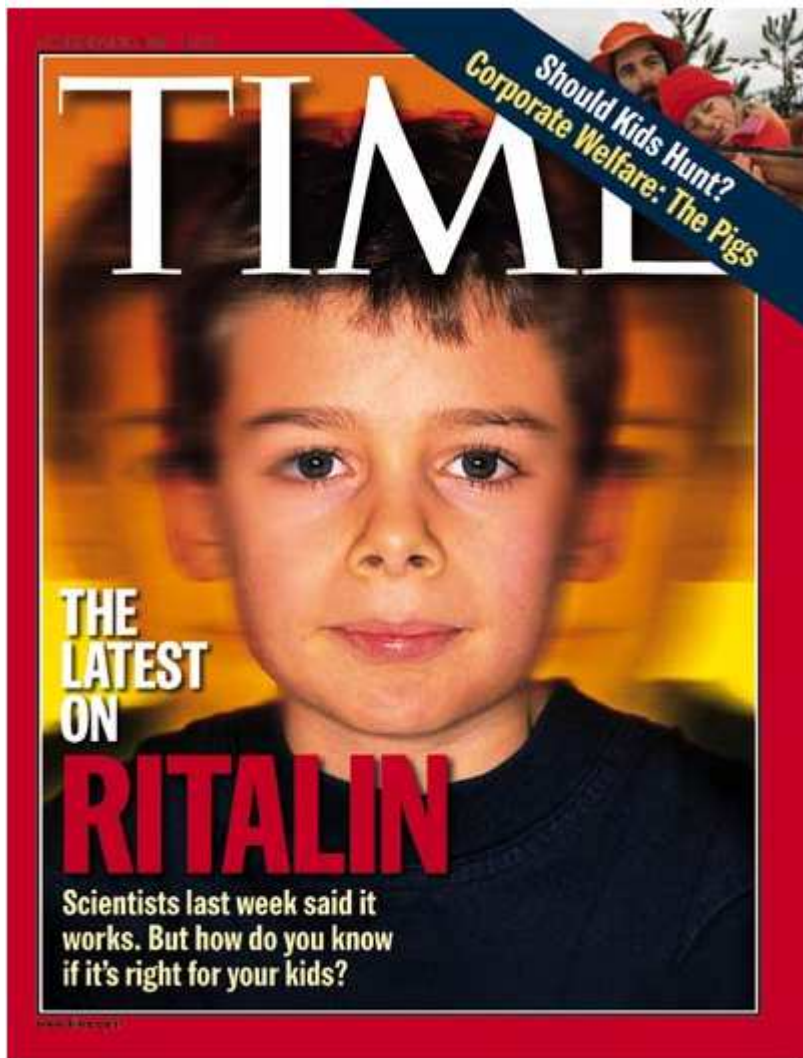


Le méthylphénidate

Une image contrastée chez les prescripteurs et les patients

Une **amphétamine**





Le méthylphénidate

Une image contrastée chez les prescripteurs et les patients

Un médicament **efficace** en psychiatrie



Le méthylphénidate

Une image contrastée chez les prescripteurs et les patients

Le plus **grand nombre d'études** en psychiatrie
(> 5 000)



De plus en plus de prescriptions de méthylphénidate

Au USA

1 enfant TDAH sur 10 = 4 millions d'enfants

British Medical Journal 2013

En GB

Nombre de prescription de MPH a doublé entre 2003-08
chez les enfants et quadruplé chez les adolescents

En NL

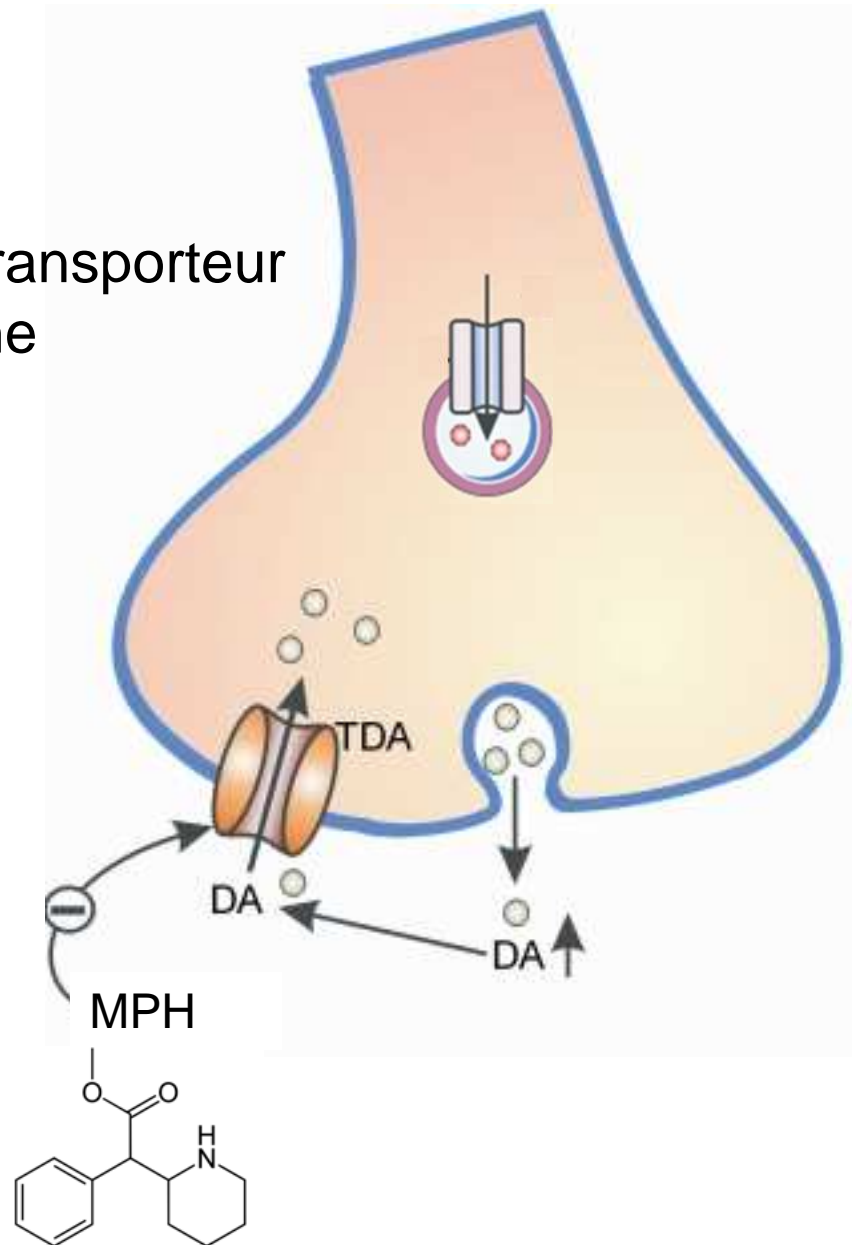
Nombre de prescriptions a doublé entre 2003 et 2007

En France

Hausse de 71% entre 2005 et 2011 (ANSM, juillet 2013)

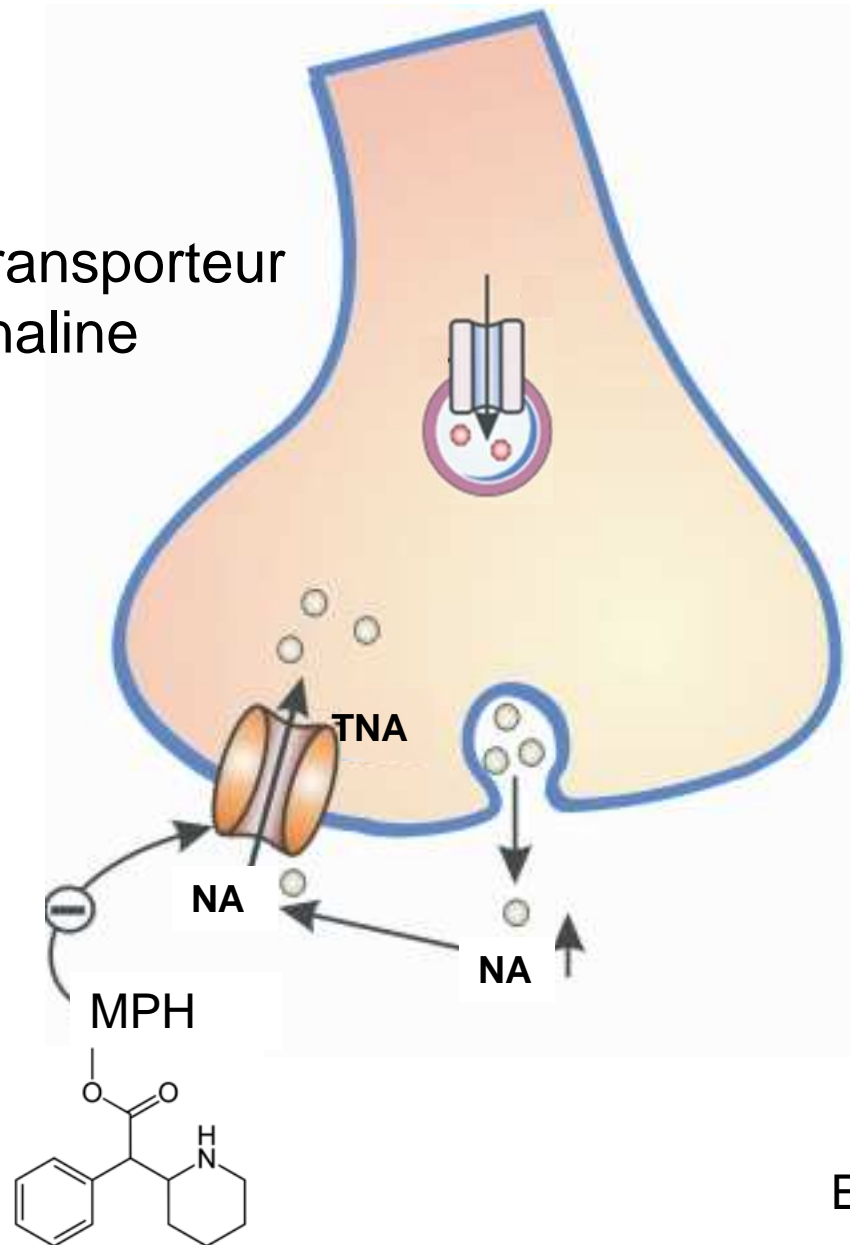
Mécanismes pharmacologiques du méthylphénidate

Inhibition du transporteur
de la dopamine
→ [DA] ↑



Mécanismes pharmacologiques du méthylphénidate

Inhibition du transporteur
de la noradrénaline
→ [NA] ↑



Stimulation pour récepteurs
 β -HT_{1A} et 5-HT_{2A}



Effets psychotropes ?

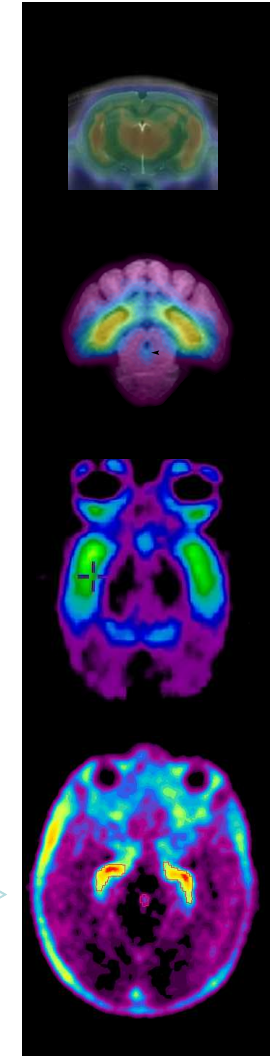
Imagerie et neuropsychopharmacologie

L'imagerie TEP (tomographie par émission de positons)

Radiochimie

Radiopharmacie

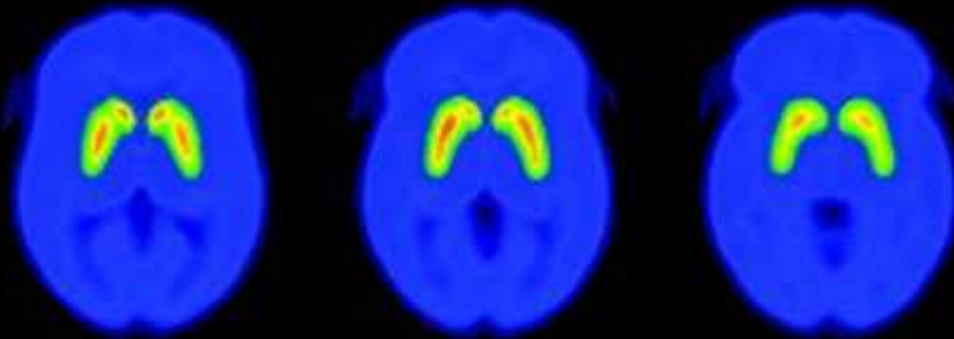
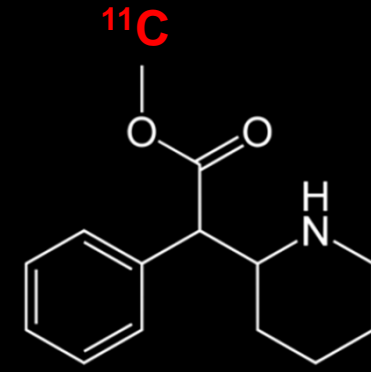
Imagerie



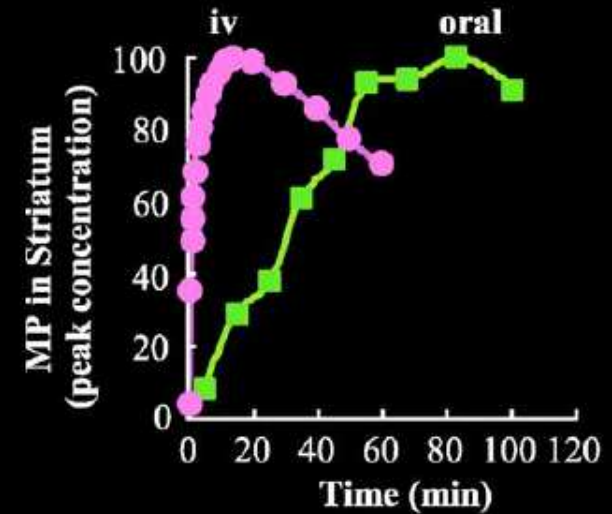
**Quelle pharmacocinétique (intracérébrale)
du méthylphénidate chez l'homme ?**

TEP

[¹¹C]-méthylphénidate

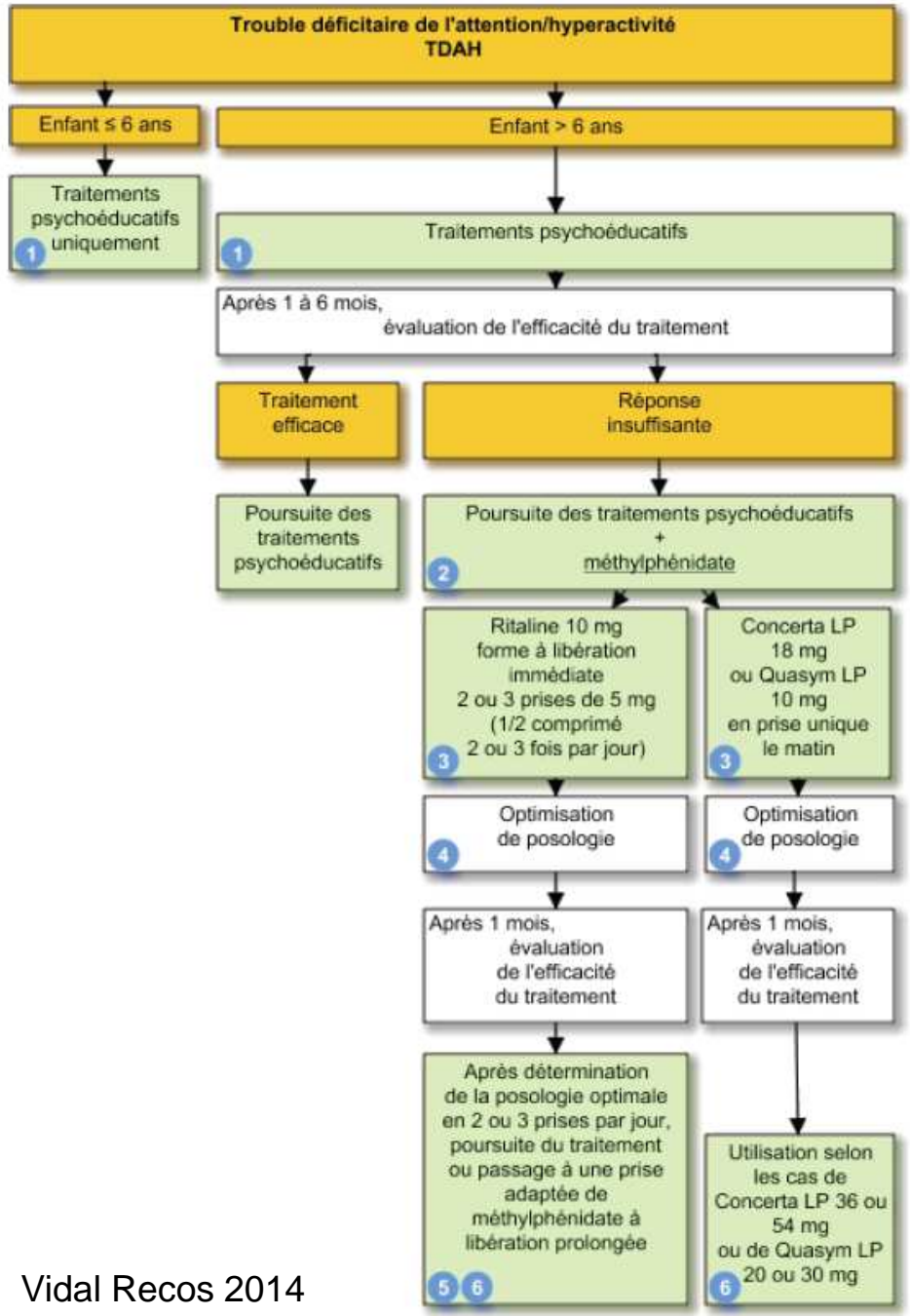


Fixation striatale du MPH et cinétique
(++ transporteurs de la dopamine)



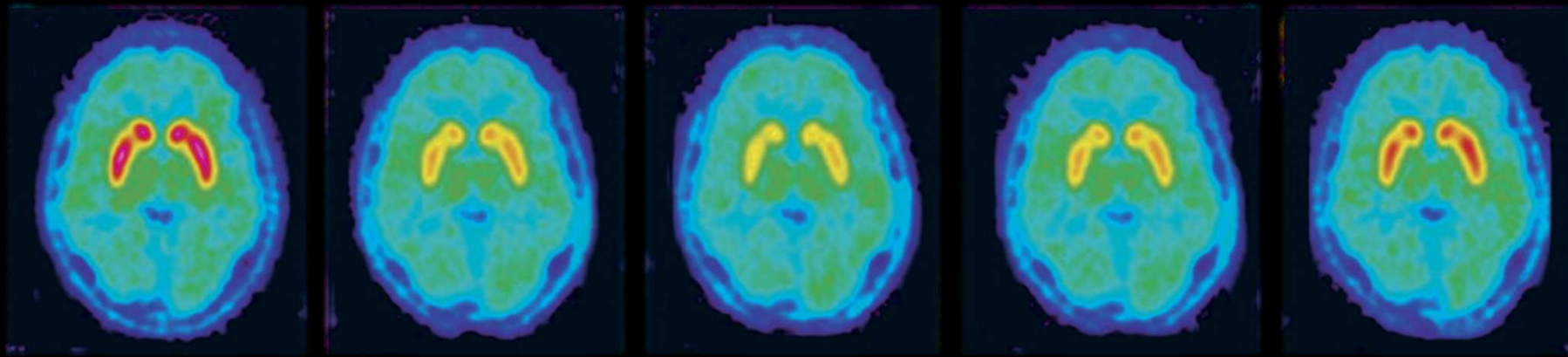
Swanson & Volkow, *Neurosci Biobehav Rev* 2003
Spencer et al, *Int J Mol Med*, 2010

Libération immédiate vs Libération prolongée ?



TEP

L'occupation in vivo du transporteur de la dopamine après administration de méthylphénidate (LI)



Avant

+ 1h

+ 2h

+ 3h

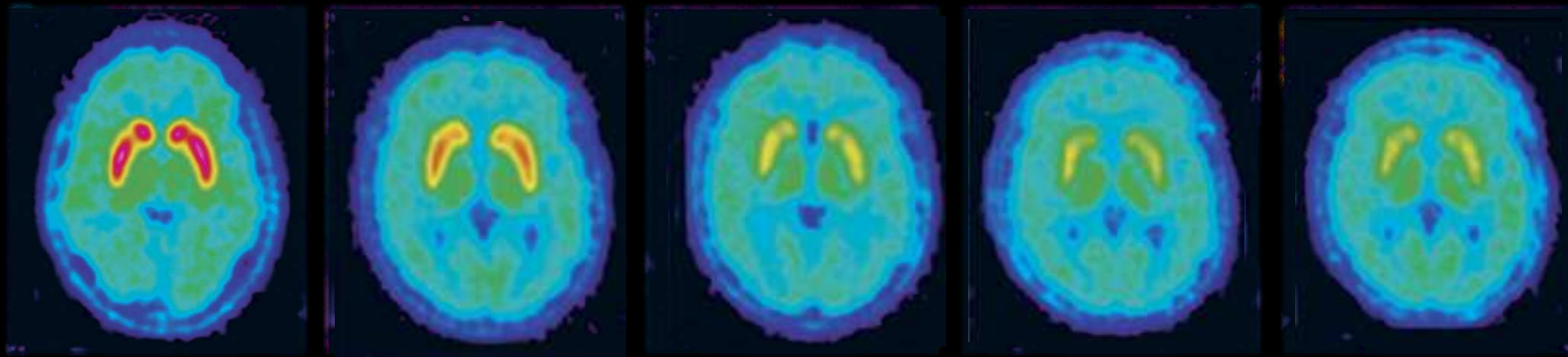
+ 4h

[¹¹C]altropane (radioligand TEP du transporteur de la DA)

Spencer et al, Am J Psychiatry 2006

TEP

L'occupation in vivo du transporteur de la dopamine après administration de méthylphénidate (LP)



Avant

+ 1h

+ 3h

+ 5h

+ 7h

[¹¹C]altropine (radioligand TEP du transporteur de la DA)

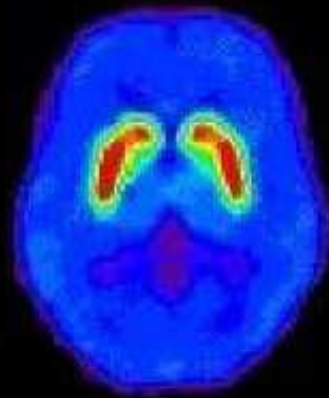
Spencer et al, Am J Psychiatry 2006

**Quelle pharmacodynamie (intracérébrale)
du méthylphénidate chez l'homme ?**

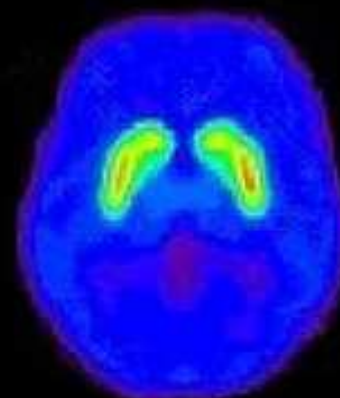
TEP

L'augmentation de dopamine
après administration de méthylphénidate

[¹¹C]raclopride
(récepteurs D₂ et radioligand sensible aux variations de dopamine)



contrôle



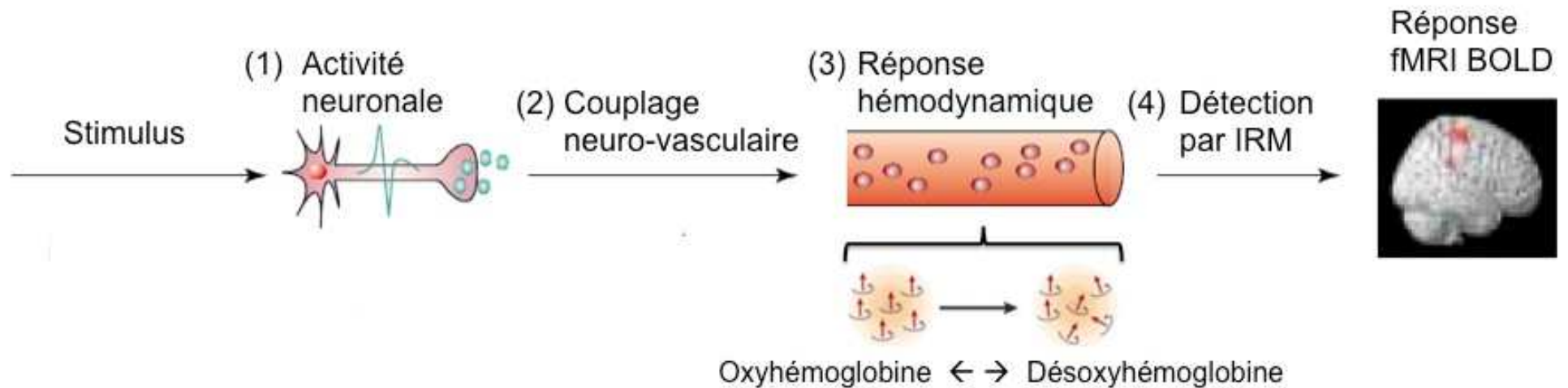
MPH

DA ↑

Volkow & Fowler, NIH

Imagerie par Résonance Magnétique *fonctionnelle* IRMf

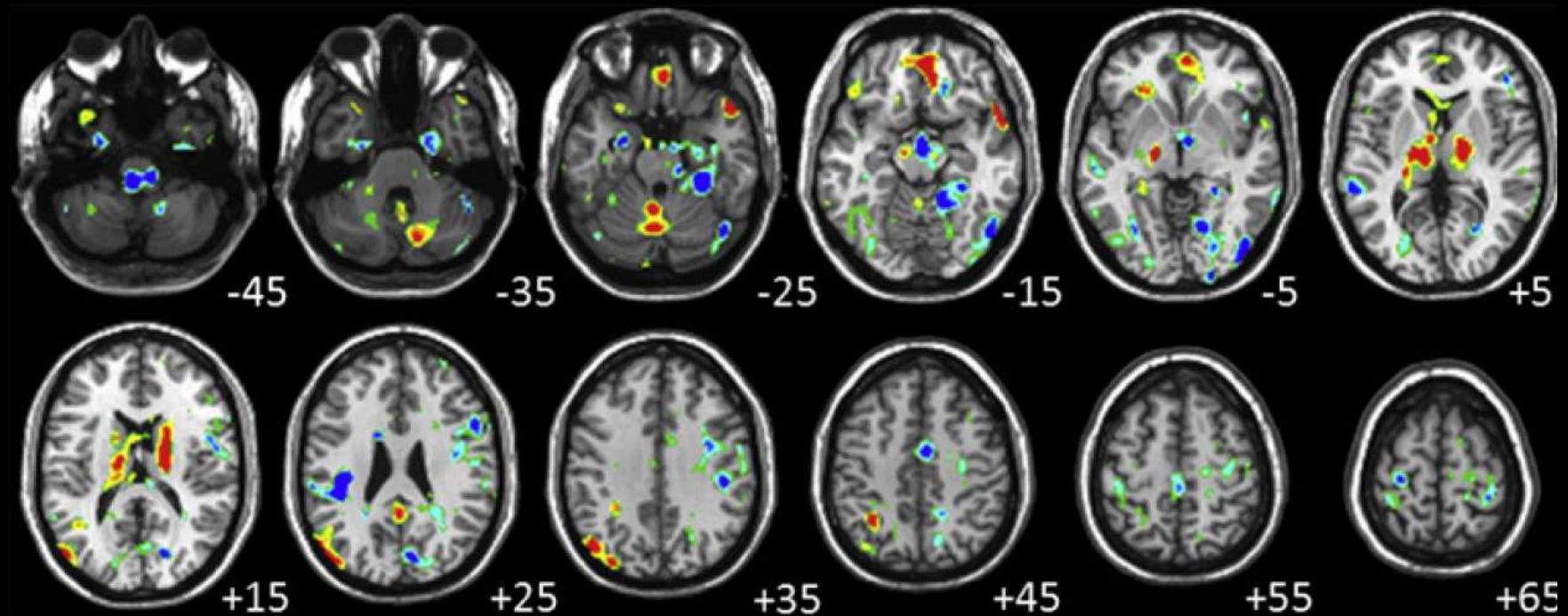
Variation du signal BOLD « blood-oxygen level dependent » après stimulus pharmacologique



D'après Arthurs & Boniface, Trends Neurosci, 2002

IRMf

Augmentation de dopamine sous MPH
→ **pattern d'activation corticale**



Marquand et al, NeuroImage 2012

Le méthylphénidate est-il potentiellement neurotoxique ?

Le méthylphénidate est-il potentiellement neurotoxique ?

Review

Journal of INTERNAL MEDICINE

[Click here for more articles from the Ceccatalli symposium](#)

doi: 10.1111/joim.12049

The role of dopamine receptors in the neurotoxicity of methamphetamine

■ S. Ares-Santos^{1,2*}, N. Granado^{1,2,3*} & R. Moratalla^{1,2}

From the ¹ Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, ²CIBERNED, ISCIII, and ³Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Le méthylphénidate est-il potentiellement neurotoxique ?

Etudes chez le primate non humain

MPH en traitement chronique

- sans atteinte neurochimique
- sans modification du développement staturo-pondéral
- sans modification comportementale.

(Gill et al; Soto et al; Neuropsychopharmacology 2012)

Neuropsychopharmacology (2012) 37, 2555–2565
© 2012 American College of Neuropsychopharmacology. All rights reserved 0893-133X/12
www.neuropsychopharmacology.org



Neuropsychopharmacology (2012) 37, 2566–2579
© 2012 American College of Neuropsychopharmacology. All rights reserved 0893-133X/12
www.neuropsychopharmacology.org



Chronic Treatment with Extended Release Methylphenidate Does Not Alter Dopamine Systems or Increase Vulnerability for Cocaine Self-Administration: A Study in Nonhuman Primates

Kathryn E Gill¹, Peter J Pierre^{1,4}, James Daunais¹, Allyson J Bennett^{1,5}, Susan Martelle¹, H Donald Gage², James M Swanson³, Michael A Nader^{1,2} and Linda J Porrino^{6,1,2}

¹Department of Physiology and Pharmacology, Wake Forest School of Medicine, Winston Salem, NC, USA; ²Department of Radiological Sciences, Wake Forest School of Medicine, Winston Salem, NC, USA; ³Child Development Center, Department of Pediatrics, University of California, Irvine, Irvine, CA, USA

Long-Term Exposure to Oral Methylphenidate or dl-Amphetamine Mixture in Peri-Adolescent Rhesus Monkeys: Effects on Physiology, Behavior, and Dopamine System Development

Paul L Soto¹, Kristin M Wilcox¹, Yun Zhou², Nancy A Ator^{6,1}, Mark A Riddle¹, Dean F Wong^{1,2,3,4,5} and Michael R Weed¹

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ²Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ³Department of Neuroscience, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ⁴Environmental Health Sciences, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA; ⁵Carey School of Business, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Le méthylphénidate est-il potentiellement addictif ?

Le méthylphénidate est-il potentiellement addictif ?

A priori,

le MPH a des cibles communes avec l'amphétamine

(transporteur DA...)

et le même mécanisme d'action que la cocaïne

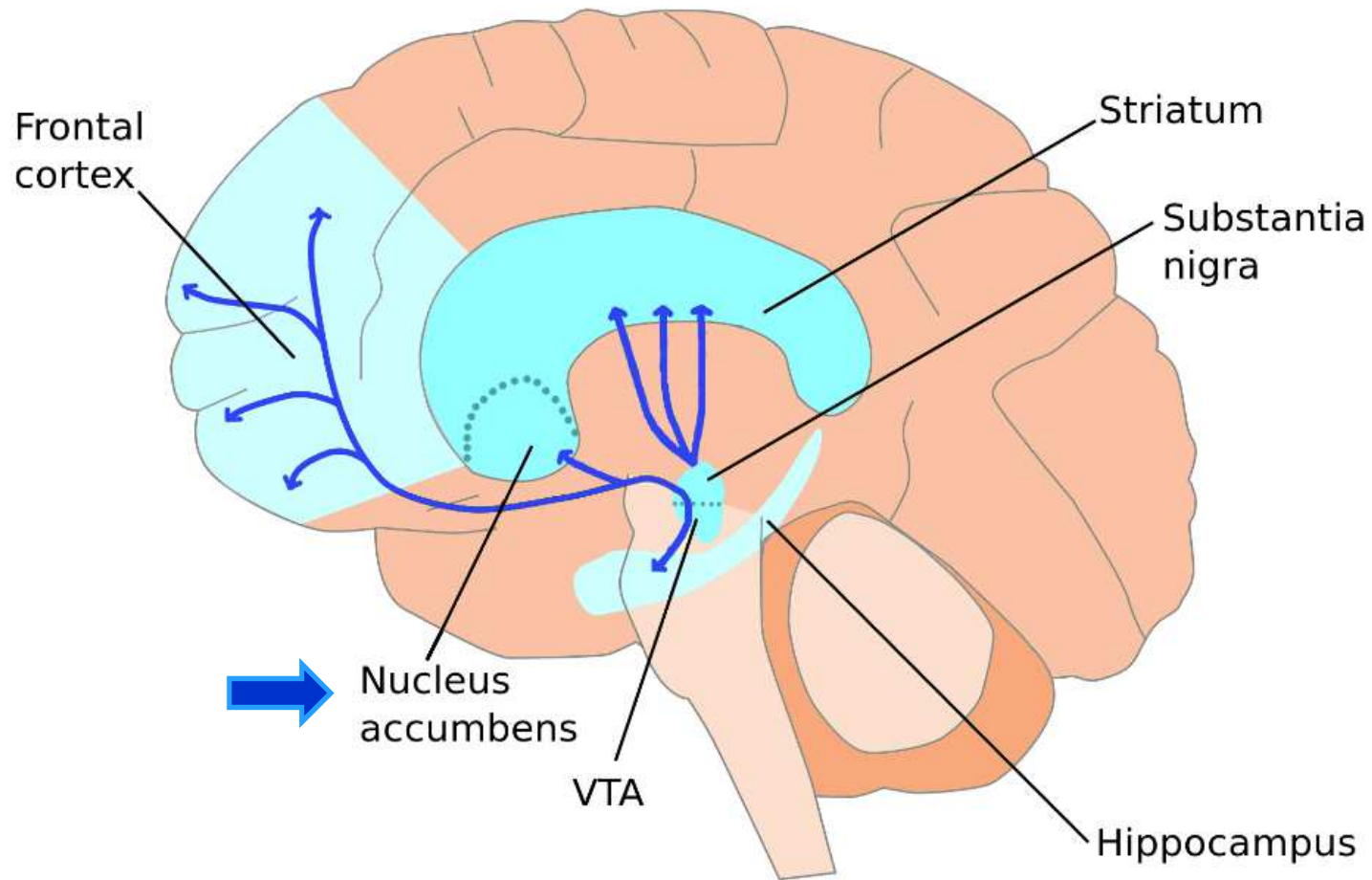
A priori,

le MPH active la voie dopaminergique méso-cortico-limbique

(commune aux addictions)

Condition 1 pour la biologie de l'addiction

Activation de la **voie dopaminergique méso-cortico-limbique**



Condition 2 pour la biologie de l'addiction

**La rapidité du passage intracérébral
nécessaire à un effet « high » addictif**

→ Stimulation dopaminergique pulsatile



Opinion

TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.26 No.2 February 2005

Full text provided by www.sciencedirect.com

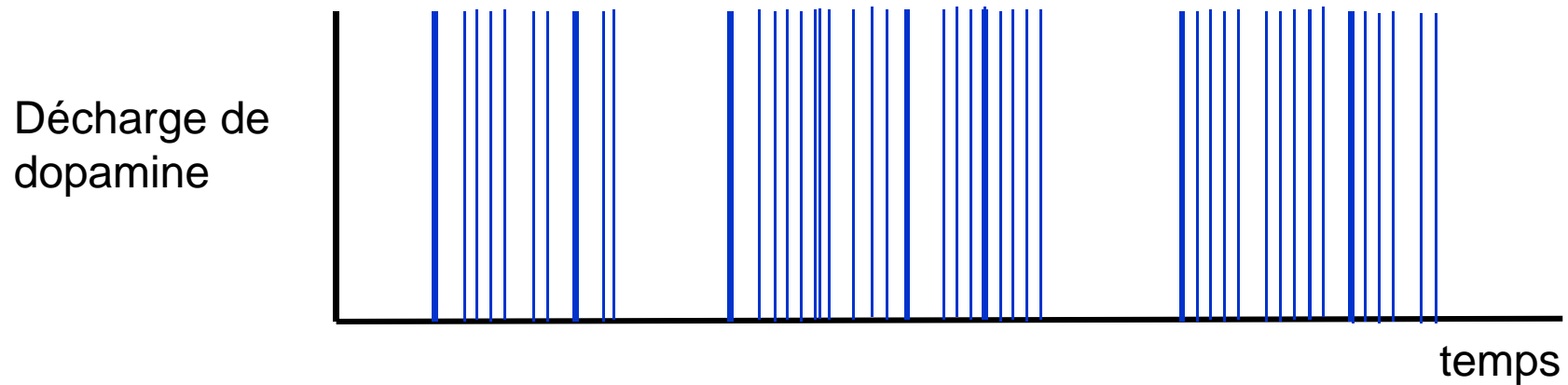
SCIENCE @ DIRECT®

Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction?

Anne-Noël Samaha and Terry E. Robinson

Department of Psychology (Biopsychology Program), University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-1109, USA

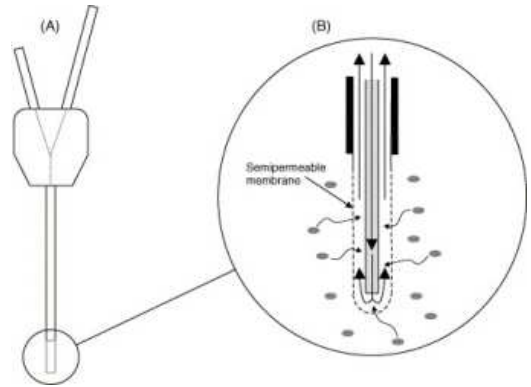
Administration pulsatile amplifie les décharges phasiques (associées aux sensations de récompense, d'euphorie et d'abus)



« bursts » = vagues, rafales

Le méthylphénidate a une cinétique intracérébrale lente

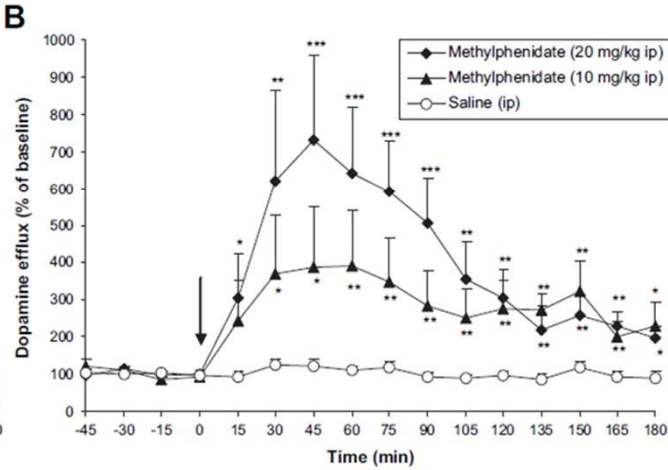
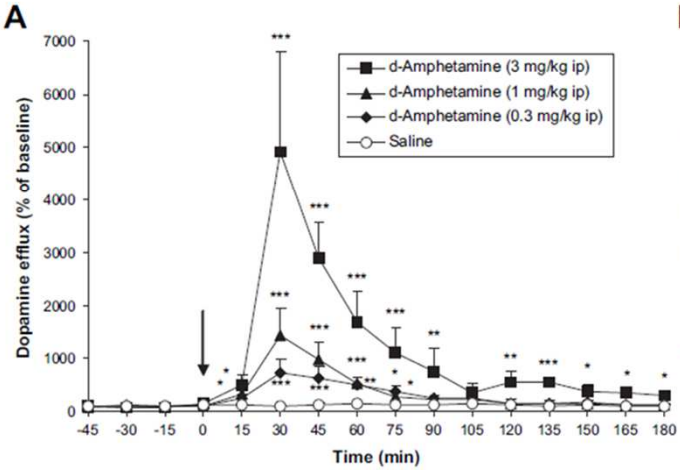
Animal



microdialyse

Amphétamine

Méthylphénidate



Dopamine extracellulaire par microdialyse intracérébrale (rats éveillés)

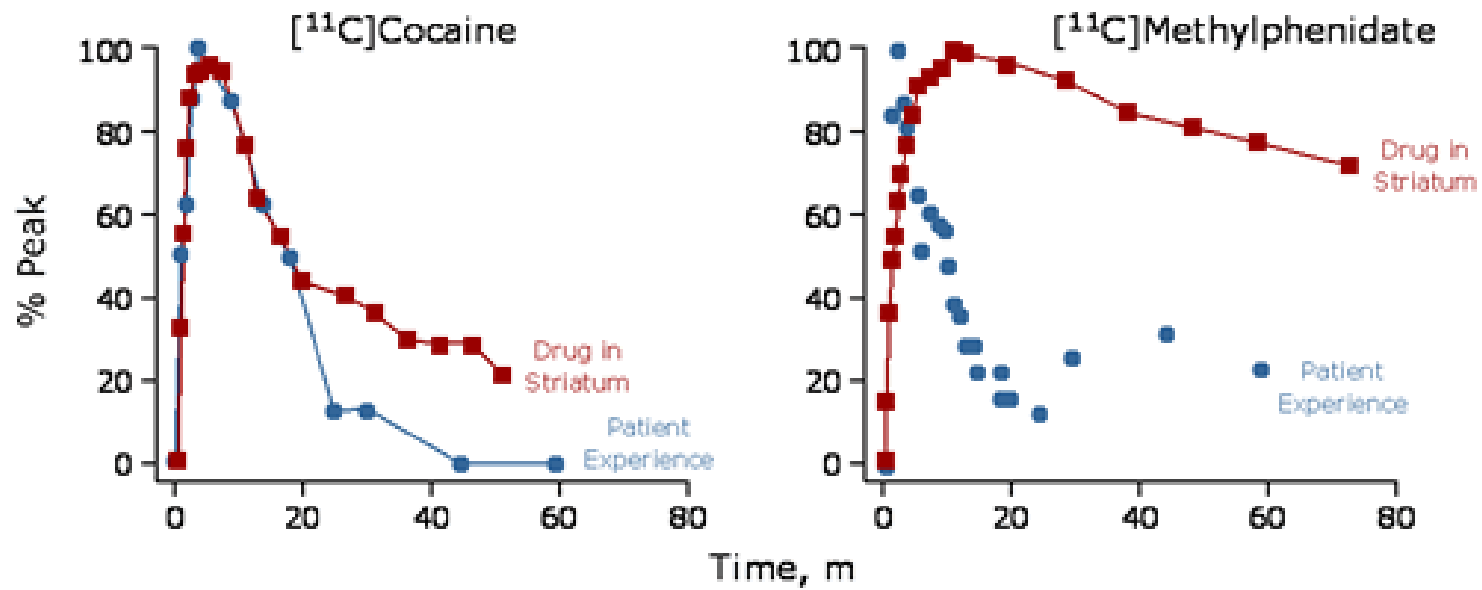
Heal et al, Neuropharmacology 2009

Le méthylphénidate a une cinétique intracérébrale lente

Homme

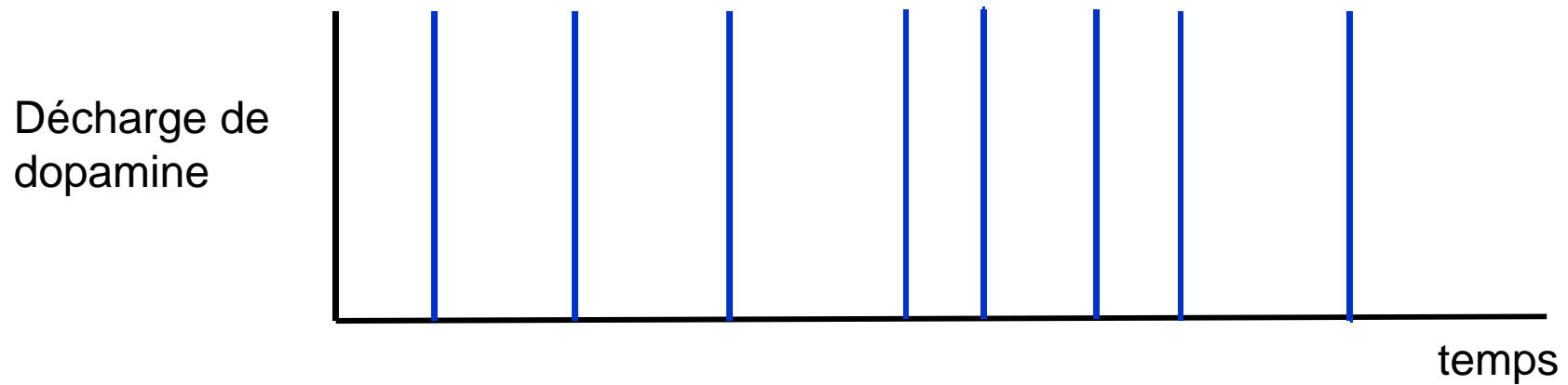
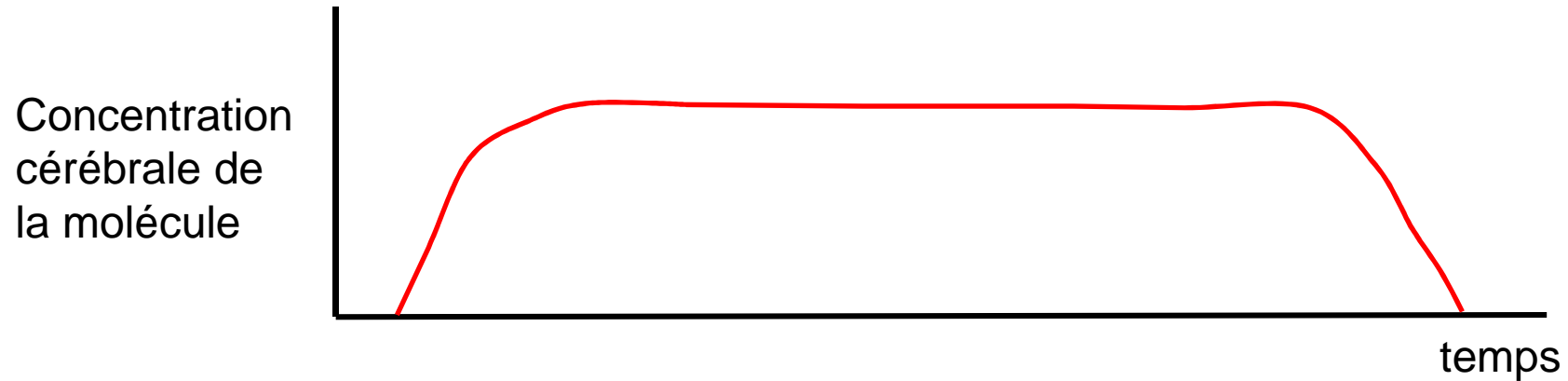


TEP



Volkow et al, NIH

Administration de manière prolongée rehausse les décharges toniques (associées aux effets thérapeutiques des stimulants)



Au niveau expérimental, le MPH est peu addictif chez l'animal

Souris traitées par MPH entre 15 et 28 jours d'âge postnatal ('préadolescence' chez la souris) sans sensibilisation ultérieure accrue à la cocaïne

Guerriero et al, Biological Psychiatry 2006

MPH administrée à un âge précoce induit une aversion pour la cocaïne et réduit les niveaux de son auto-administration


Brenhouse et al, Developmental Neuroscience 2009

Thanos et al, Pharmacology Biochemistry and Behavior 2007

« L'ensemble de ces données suggère qu'un traitement néopubertaire par **le méthylphénidate ne semble pas induire de risque majoré de développer une appétence ultérieure à des psychostimulants** chez l'animal sain, tout comme dans des modèles précliniques d'hyperactivité »

INSERM 2012

	Médicaments psychotropes Consommations et pharmacodépendances
Expertise collective	Synthèse et recommandations

Instituts thématiques  **Inserm**
Institut national de la santé et de la recherche médicale

Et chez l'homme ?

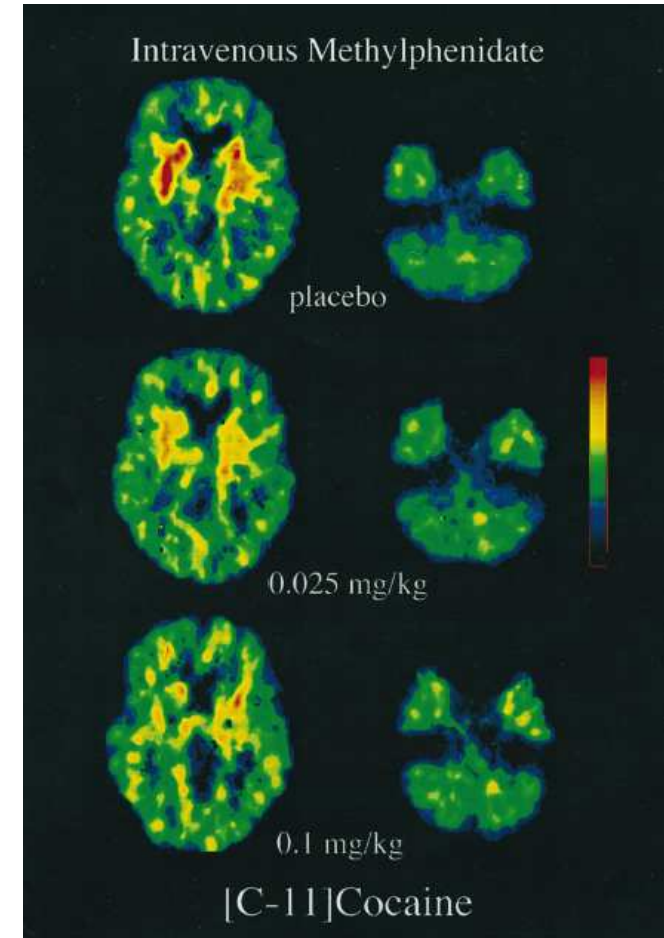
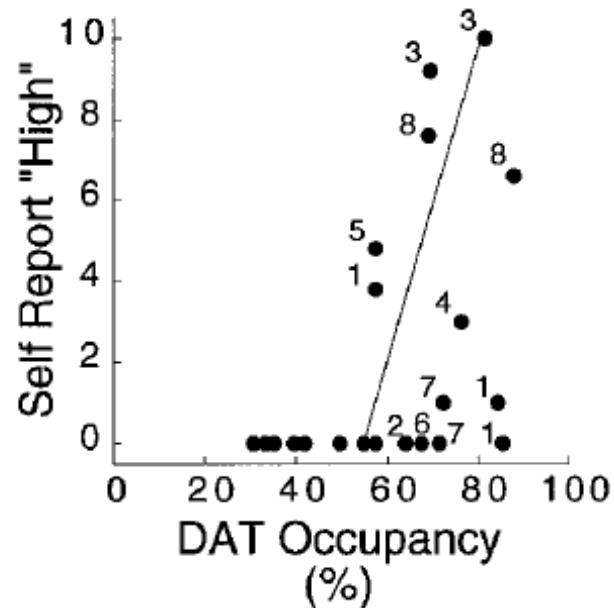
Le MPH est peu addictif chez l'homme

0022-3565/99/2881-0014\$03.00/0
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS
Copyright © 1999 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics
JPET 288:14-20, 1999

Vol. 288, No. 1
Printed in U.S.A.

Blockade of Striatal Dopamine Transporters by Intravenous Methylphenidate Is Not Sufficient to Induce Self-Reports of "High"

NORA D. VOLKOW, GENE-JACK WANG, JOANNA S. FOWLER, S. JOHN GATLEY, JEAN LOGAN, YU-SHIN DING, STEPHEN L. DEWEY, ROBERT HITZEMANN, ANDREW N. GIFFORD and NAOMI R. PAPPAS



Le méthylphénidate, dans les faits...

Peu d'abus de MPH signalés aux CRPV en France

Exemple suisse: 17 cas d'enfants entre 1996 et 2009

- *souvent détournements consécutifs à des trocs à l'école (mésusages hors enfants TDAH traités)*
- *formes sniffées ou injectées*
- *fortes doses d'emblée*

Livio et al, Paediatrica, 2009

Remarque (provocation ?)

Ce serait plus l'abstention thérapeutique dans le TDAH qui augmenterait le risque addictif (inhérent à la pathologie)

Biedermann et al, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997

Conclusions

Imagerie TEP et médicaments psychotropes

- ✘ pas de prédiction du bénéfice/risque !
- ☑ pharmacologie et pharmacocinétique in vivo
- ☑ hypothèses physiopathologiques → nouvelles cibles
- ☑ biomarqueur “compagnon” de nouveaux psychotropes



A banner image showing a panoramic view of the Lyon cityscape along the Saône river at sunset. The buildings are reflected in the water, and the sky is a mix of blue and orange. The text "Lyon Neuroscience Research Center" is overlaid in a large, bold, blue font with a white outline.

Lyon Neuroscience Research Center

zimmer@univ-lyon1.fr